

Простатическая интраэпителиальная неоплазия: гистологические ассоциации

Е.Н. Горбунова¹, В.Н. Крупин¹, Д.А. Давыдова², А.А. Артифексова²

Кафедры ¹урологии и ²патанатомии НГМА, Нижний Новгород

PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA: HISTOLOGICAL ASSOCIATIONS

E.N. Gorbunova¹, V.N. Krupin¹, D.A. Davydova², A.A. Artifeksova²

¹Department of Urology and ²Department of Morbid Anatomy, Nizhni Novgorod Medical Academy, Nizhni Novgorod

The authors determined the detection rates of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) in 2317 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PC); and those of chronic prostatitis and fibrosis in patients with PIN, BPH, or PC. There was no difference in median age between the groups. PC was found to be more concurrent with PIN 2 than with BPH. The severer inflammation or fibrosis is, more likely there is a concomitance with PIN 2 or PC. There is evidence for the theory of inflammation is a factor of carcinogenesis. Prostatic fibrosis may also initiate carcinogenesis.

Key words: benign prostate hyperplasia, prostate cancer, prostatic intraepithelial neoplasia, carcinogenesis

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является ведущей проблемой онкоурологии. Это обусловлено исключительно быстрым приростом заболеваемости РПЖ, достигающим в среднем 3% за год, что позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г. [1].

Заболеваемость РПЖ в России составляет 10—15 на 100 тыс. человек, отмечается ее существенный прирост, составивший за 90-е годы почти 50% [1].

Смертность от РПЖ возросла с 2,7 тыс. в 1980 г. до 5,6 тыс. в 1996 г. [2]. С увеличением заболеваемости и смертности от РПЖ актуальной становится проблема его ранней диагностики (скрининга), хемотупревенции, а также выявления причинных факторов и предшественников и поиск мер профилактики этого заболевания [3].

Гистологические исследования РПЖ позволили установить те специфические повреждения, которые предшествуют его возникновению. Так, прямым предшественником инвазивной карциномы является простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) [1, 4]. ПИН характеризуется пролиферацией секреторного эпителия в просвете желез, выраженность которой показывает спектр цитологических изменений и представляет собой преинвазивный финал череды клеточных пролифераций внутри просвета протоков и ацинусов предстательной железы (ПЖ) [5]. Существенным отличием от ранней инвазии для ПИН любой степени выраженности является сохранение целостности базальной мембраны [1, 3, 6]. Впервые ПИН была описана в 1986 г. J.E. McNeal и D.G. Bostwick и названа «внутрипротоковой дисплазией» 3 степеней [2]. Термин «простатическая интраэпителиальная неоплазия» появился

позже, и классификация была сокращена до 2 степеней: низкая — ПИННС, ПИН 1 (ранее — 1) и высокая — ПИНВС, ПИН 2 (ранее 2 и 3) [2, 6]. Описано 4 основных варианта ПИНВС (в порядке убывания частоты): пучковый, микропапиллярный, крибриформный и плоский [3, 5, 7]. Пучковый вариант встречается в 59% случаев, микропапиллярный — в 34,3%, крибриформный — в 6,2% и плоский — в 0,5% [8]. Вариант ПИНВС не влияет на частоту выявления РПЖ в последующей биопсии ПЖ [3, 5, 7].

Высказывается предположение, что предраковыми изменениями ПЖ, кроме ПИНВС, являются ПИННС и фокусы атрофии [9]. В последнее время появилось множество мультидисциплинарных публикаций о возможной связи между хроническим воспалением и РПЖ [9—12].

Цель исследования — определить частоту выявления ПИН у пациентов с доброкачественной гиперплазией ПЖ (ДГПЖ) и РПЖ, признаков хронического простатита у больных ПИН, ДГПЖ без атипии и дисплазии и у пациентов с РПЖ, выявить частоту сочетания ДГПЖ, ПИН 1 и 2 и РПЖ с фиброзом ткани ПЖ по данным гистологического исследования.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 2317 историй болезни пациентов с ДГПЖ (1743 случая) и РПЖ (574 случая), которым в 2000—2006 гг. на базе урологической клиники ГУЗ НОКБ им. Н.А. Семашко выполнялись операции на ПЖ.

Возраст пациентов составил от 40 до 89 лет. Рассмотрено повозрастное распределение пациентов (рис. 1). Доминируют возрастные группы 60—69 и 70—79 лет. В группах не отмечено существенных отличий в частоте ДГПЖ, ПИН 1, 2 и РПЖ. Средний возраст пациентов составил при ДГПЖ 68, 49

года, при ПИН 1 — 68,36, при ПИН 2 — 68,59 и при РПЖ — 68,13.

Для анализа отбирались истории больных РПЖ без предшествующего гормонального или лучевого лечения, что дало возможность оценить гистологическую картину ПЖ без влияния антиандрогенов или лучевой терапии. В 185 из 574 случаев РПЖ для гистологического анализа была доступна периферическая ткань ПЖ.

Рассмотрено распределение пациентов по операциям: 18% выполнялась биопсия ПЖ, 25% — чреспузырная аденомэктомия, 57% — трансуретральная резекция (ТУР) ПЖ. Максимальное число биопсий ПЖ осуществлено с последующим гистологическим диагнозом РПЖ, максимальное число чреспузырных аденомэктомий проведено при ДГПЖ. В 37 случаях из 574 диагноз РПЖ установлен после чреспузырной аденомэктомии, выполнявшейся у пациента без подозрения на РПЖ, что составило 6,31% от общего числа аденомэктомий.

По результатам гистологического исследования, ДГПЖ определена в 1379 (59,52%) случаях, ПИН 1 на фоне ДГПЖ — в 106 (4,57%), ПИН 2 — в 258 (24,77%) и РПЖ в — 574 (24,77%).

В нашей работе применялась двухступенная градация ПИН.

РПЖ сочетался с ПИН 1 и 2, фиброзом стромы ПЖ, хроническим простатитом различной степени выраженности.

Результаты и обсуждение

Высокий уровень вариабельности результатов у разных исследователей при ПИННС ограничивает ее клиническую полезность, и патологи рутинно не сообщают о ПИННС, за исключением протоколов исследований; в настоящее время обсуждается только ПИНВС, имеющая значение предракового процесса [2—4]. Нами рассмотрена как ПИН 2, так и ПИН 1.

Частота ПИН различается в зависимости от изучаемой популяции мужчин. Меньшая вероятность — у мужчин, участвующих в скрининге про-

статспецифического антигена и исследованиях раннего выявления РПЖ (Metlkin и соавт., 1991; Feneley и соавт., 1997; Hoedemaeker и соавт., 1999), с частотой ПИН при биопсии от 0,7 до 20% [3]. По Lee и соавт. (1989), Bostwick и соавт. (1995), Langer и соавт. (1996), Wills и соавт. (1997), Feneley и соавт. (1997), O'Dowd и соавт. (2000), Fowler и соавт. (2001), у мужчин, попадающих в поле зрения урологов, ПИН диагностируется в 4,4—25% образцов биопсий [3]. По данным Gaudin и соавт. (1997), Pacelli и Bostwick (1997), Skjorten и соавт. (1997), у больных, подвергшихся ТУР ПЖ, имеется наибольшая вероятность обнаружения ПИН — от 2,8 до 33% [3].

Группа наших пациентов относится к «урологическим», нескрининговым, больным. При анализе гистологических препаратов нами сравнивалось сочетание ДГПЖ и РПЖ с ПИН 1 и 2. ПИН 1 определяется при ДГПЖ чаще, чем при РПЖ, соответственно в 6,08 и в 1,62% случаев, в то время как ПИН 2 практически в 3 раза чаще сопутствует РПЖ, чем ДГПЖ, — 42,70% случаев против 14,80% соответственно (рис. 2).

Таким образом, при РПЖ с ПИН (ПИН 1 + ПИН 2) мы сталкиваемся в 44,32% наблюдений, причем явно преобладает ПИН 2 (96,34% от общего числа случаев ПИН при РПЖ, соотношение ПИН 1:ПИН 2 = 10:264), в то время как при ДГПЖ это соотношение 10:24.

В последнее время появилось множество мультидисциплинарных публикаций о возможной связи между хроническим воспалением и РПЖ [9—12].

Рецидивирующее или хроническое воспаление ответственно за развитие ряда раковых заболеваний человека, включая рак пищевода, желудка, печени, толстой кишки и мочевого пузыря. Считается, что воспаление независимо от этиологии провоцирует канцерогенез, вызывая целлюлярные и геномные повреждения, стимулируя обновление клеток, создавая тканевое микроокружение, богатое цитокинами и факторами роста, которые стимулируют клеточное деление, ангиогенез и обновление ткани [12]. В нескольких ретроспективных исследованиях установлена связь между клиническим простатитом и РПЖ [12, 13].

Эпидемиологические исследования простатита и РПЖ ограничены трудностью классификации простатита по анамнезу, так как определенная доля простатитов не имеет клинической картины [12]. Последние метаанализы продемонстрировали незначительное увеличение относительного риска развития РПЖ у пациентов с анамнезом клинического, т.е. симптоматического, простатита [12, 13].

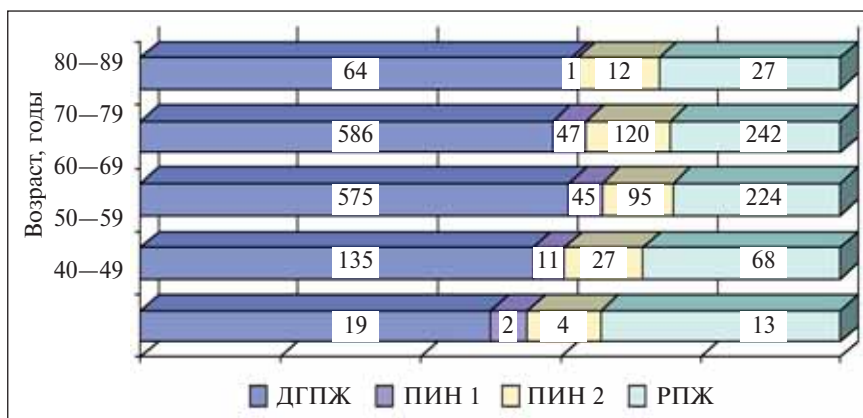


Рис. 1. Повозрастное распределение пациентов с ДГПЖ, ПИН 1, 2, РПЖ

S. Sutcliffe и соавт. [14] на основании эпидемиологического исследования с участием большого числа пациентов не смогли статистически достоверно выявить связь клинического простатита и РПЖ, но сделали интересное заключение о снижении среднего возраста возникновения РПЖ у мужчин, перенесших простатит в молодом возрасте, на 10%. Воспаление ПЖ также провоцирует развитие РПЖ у крыс [11, 12].

Простатит является поводом почти для 2 млн амбулаторных визитов в год в США, в том числе 8% всех визитов к урологу и 1% — визитов к врачам общей практики [15, 16]. Симптоматическим простатитом (категории I—III NIH) страдают около 9% мужчин в возрасте 40—79 лет с вероятностью иметь простатит к 79 годам 1:11 [11, 12]. Простатит категории III — хронический абактериальный простатит/хроническая тазовая боль — наиболее часто встречающаяся форма простатита, насчитывающая >90% случаев [12, 15], его распространенность неизвестна. По данным B.S. Carver и соавт. [17], J.E. McNeal [18], C. Terrone и соавт. [19], он имеет место у 1/3 взрослых мужчин (32—44%). Текущие данные о связи рака и простатита основаны только на категориях простатита I—III. В настоящем исследовании учитываются лишь гистологические характеристики простатита, т.е. учтены все группы по классификации NIH. Воспаление в серии аутопсий в ПЖ выявляется при наличии или без заболеваний ПЖ у 5—15,3% мужчин старше 60 лет [20]. J.E. McNeal обнаружено воспаление ПЖ в 44% аутопсий [18]. По данным J.A. Maksem и соавт. [21], воспаление встречалось в 45% случаев биопсий, выполненных по поводу подозрения на РПЖ. По нашим данным, простатит диагностирован в 63,64% гистологического материала.

В нескольких исследованиях, изучающих связь воспаления и РПЖ, не было найдено четкой взаимосвязи [22—24]. Например, P.I. Karakiewicz и соавт. [25] на большом числе пациентов показали, что хроническое воспаление чаще сочетается с ДГПЖ, нежели с ПИНВС и РПЖ. Тем не менее J. Irani и соавт. [26] установили, что пациенты с высокой интенсивностью воспаления, окружающего злокачественные железы в образцах после радикальной простатэктомии (РПЭ) имели значительно большую вероятность послеоперационного биохимического рецидива, чем больные с воспалением низкой интенсивности.

Мы рассмотрели зависимость гистологической картины ПЖ от выраженности хронического воспаления. Интенсив-

ность воспалительного процесса может быть различной, в нашем исследовании хронический простатит разделен по выраженности гистологических изменений в препаратах. Гистологически термин «простатит» подразумевает наличие патологической инфильтрации ПЖ клетками воспаления [27]. В настоящее время нет принятой повсеместно гистологической классификации хронического простатита. Нами использовалась гистологическая классификация простатических воспалительных инфильтратов, разработанная методом обзора литературы и обсуждения группой North American Chronic Prostatitis Collaborative Research Network и International Prostatitis Collaborative Network в 2001 г.: по степени выраженности воспаления (морфологическое описание, плотность типичных воспалительных клеток, клетки/мм²) — легкая степень (единичные воспалительные клетки, разделенные отчетливыми промежуточными зонами — <100 клеток/мм²), умеренная (сливающиеся поля воспалительных клеток без тканевой деструкции и/или лимфоидной узелковой/фолликулярной формации — 100—500 клеток/мм²), выраженная (сливающиеся поля воспалительных клеток с тканевой деструкцией и/или лимфоидной узелковой/фолликулярной формацией — >500 клеток/мм²). Если в одной локализации присутствует более чем одна степень воспаления, то дается доминирующая и более тяжелая [27].

В табл. 1 представлены варианты сочетания ДГПЖ, ПИН 1 и 2 и РПЖ с простатитом. Получено, что ДГПЖ, как и ПИН 1, чаще сочетается с легким воспалением, в то время как ПИН 2 и РПЖ — с выраженным простатитом, а процент сочетания с легким воспалением незначителен. Максимально взаимосвязь с интенсивностью хронического воспаления выражена все же у ПИН 2, чем у РПЖ: ПИН 2 более чем в половине случаев обнаружена при выра-

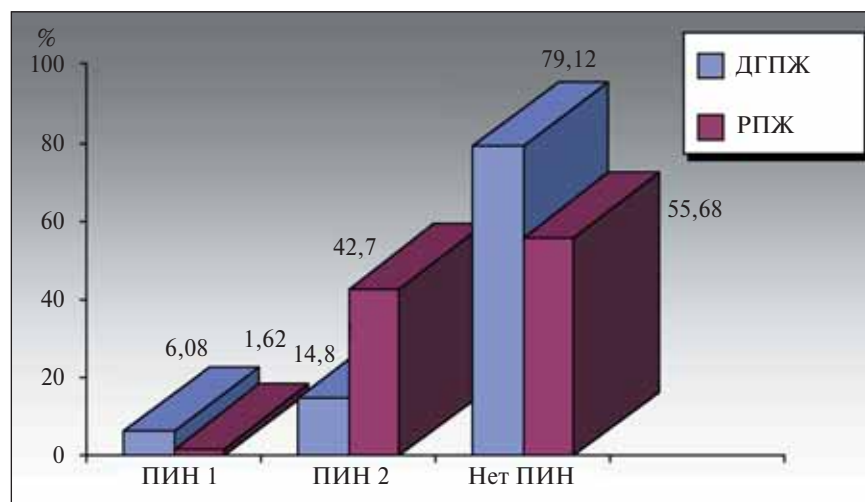


Рис. 2. Распределение пациентов с ПИН при ДГПЖ и РПЖ (%)

Таблица 1. Хронический простатит при различных гистологических картинах ткани ПЖ

Диагноз	выраженный	Простатит умеренный	легкий	Нет	Итого
ДГПЖ без ПИН	61 (4,42)	185 (13,42)	681 (49,38)	452 (32,78)	1379 (100)
ПИН 1	1 (0,94)	38 (35,85)	17 (16,04)	50 (47,17)	106 (100)
ПИН 2	87 (33,72)	89 (34,50)	11 (4,26)	71 (27,52)	258 (100)
РПЖ	31 (16,76)	15 (8,12)	11 (5,95)	128 (69,19)	185 (100)

Примечание. Здесь и далее представлено число больных (в скобках — процент).

Таблица 2. Фиброз стромы при различных гистологических картинах ткани ПЖ

Диагноз	выраженный	Фиброз умеренный	легкий	Нет	Итого
ДГПЖ без ПИН	22 (1,6)	43 (3,12%)	21 (1,52)	1293 (93,76)	1379 (100)
ПИН 1	1 (0,94)	19 (17,93)	3 (2,83)	83 (78,3)	106 (100)
ПИН 2	45 (17,44)	27 (10,47)	1 (0,39)	185 (71,7)	258 (100)
РПЖ	41 (22,16)	5 (2,7)	0 (0)	139 (75,14)	185 (100)

женном или умеренном простатите (68,22%), сумма же этих признаков при РПЖ составляет 24,88%.

Дополнительной характеристикой ткани ПЖ служит интенсивность разрастания соединительной ткани в строме ПЖ (фиброз стромы). Нами рассмотрен фиброз стромы различной интенсивности (выраженный, умеренный, легкий) в отношении к картине ДГПЖ, ПИН 1, 2 или РПЖ. Полученные данные представлены в табл. 2. При ДГПЖ, не сопровождавшейся клеточной атипией, фиброз выявлен только в 6,24% случаев. При ПИН 1 выраженный фиброз встречался лишь в 0,94% наблюдений, однако чаще выявлялся умеренный и легкий фиброз (17,93 и 2,83% соответственно). ПИН 2 и РПЖ сочетались с выраженным фиброзом примерно одинаково (17,44 и 22,16% соответственно). Легкий фиброз ни разу не был зафиксирован в сочетании с РПЖ. Таким образом, чем выраженнее фиброз, тем больше вероятность выявления на этом фоне ПИН 2 или даже РПЖ. На основании полученных нами данных можно предполагать, что фиброз ткани ПЖ является дополнительным фактором, провоцирующим диспластические изменения в эпителии ацинусов ПЖ и, вероятно, фактором риска развития РПЖ через этап ПИН 2.

Заключение

Средний возраст пациентов с ДГПЖ, ПИН 1, 2 и РПЖ не имеет существенных отличий и не является предиктивным фактором выявления в гистологическом материале ПИН или РПЖ.

Нами получены данные по сочетанию ДГПЖ и РПЖ с ПИН. В гистологическом материале РПЖ чаще сочетается с ПИН 2, чем ДГПЖ, что подтвер-

ждает факт предраковой природы ПИН 2.

Особенностью настоящего исследования, сравнивающего наличие и выраженность простатита при ДГПЖ, ПИН 1, 2 и РПЖ, является независимость оценки от клинической симптоматики простатита, таким образом, учтены не только I—III группы по НИН, но и асимптоматический простатит IV группы, не определяемый клинически.

В настоящем исследовании показана зависимость выявления ПИН от активности хронического продуктивного воспаления ткани ПЖ, определяемого морфологически в гистологическом материале пациентов с ДГПЖ. Чем выраженнее воспалительный процесс, тем более вероятна ПИНВС, гиперплазия без атипии же преимущественно не ассоциируется с выраженным продуктивным воспалением. ДГПЖ и ПИН 1 чаще сочетаются с легким воспалением, в то время как ПИН 2 и РПЖ — с выраженным простатитом. Следовательно, мы получили подтверждение теории о хроническом воспалении как факторе канцерогенеза, т.е. вероятна этапность: выраженный простатит — ПИН 2 — РПЖ.

Кроме воспаления, нарушением нормальной архитектоники тканей является фиброз; чем он выраженнее, тем чаще сочетается с более тяжелой ПИН 2 или РПЖ; общая доля препаратов с фиброзом при ДГПЖ и ПИН 1 мала. Отсюда можно заключить, что данная патология также способна инициировать канцерогенез.

Дальнейшее изучение связи ПИН, простатита и РПЖ открывает новые перспективы для хемотропии и лечения [12, 14].

Литература

1. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака предстательной железы. *Практ онкол* 2001;2(6):3—7.
2. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. Монография. Харьков: Факт, 2004.
3. Bostwick D.G., Liu L., Brawer M.K., Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Rev Urol* 2004;6(4):171—9.
4. Zlotta A.R., Schulman C.C. Clinical evolution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1999;35(5—6):498—503.
5. Пожарисский К.М., Воробьев А.В. Патоморфологическая характеристика и особенности карциномы предстательной железы. Значение простатической интраэпителиальной неоплазии. *Практ онкол* 2001;2(6):17—23.
6. Bostwick D.G. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): current concepts. *J Cell Biochem Suppl* 1992;16:10—9.
7. Bostwick D.G., Amin M.B., Dundore P. et al. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 1993;24(3):298—310.
8. Bishara T., Ramnani D.M., Epstein J.I. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. *Am J Surg Pathol* 2004;28(5):629—33.
9. Billis A., Magna L.A. Inflammatory atrophy of the prostate. Prevalence and significance. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(7):840—4.
10. MacLennan G.T., Eisenberg R., Fleshman R.L. et al. The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-year followup study. *J Urol* 2006;176(3):1012—6.
11. Nelson W.G., De Marzo A.M., Isaacs W.B. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(4):366—81.
12. Palapattu G.S., Sutcliffe S., Bastian P.J. et al. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis* 2005;26(7):1170—81.
13. Dennis L.K., Lynch C.F., Torner J.C. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002;60(1):78—83.
14. Sutcliffe S., Giovannucci E., De Marzo A.M. et al. Gonorrhea, syphilis, clinical prostatitis, and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;5(11):2160—6.
15. Krieger J.N., Nyberg L. Jr., Nickel J.C. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999;282:236—7.
16. Schaeffer A.J. Chronic Prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2006;355:1690—8.
17. Carver B.S., Bozeman C.B., Williams B.J., Venable D.D. The prevalence of men with National Institutes of Health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen. *J Urol* 2003;169:589—91.
18. McNeal J.E. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1968;49:347—57.
19. Terrone C., Poggio M., Bollito E. et al. Asymptomatic prostatitis: a frequent cause of raising PSA. *Recent Prog Med* 2005;96(7—8):365—9.
20. Moore R.A. Inflammation of the prostate gland. *J Urol* 1937;38:173—82.
21. Maksem J.A., Jochenning P.W., Galang C.F. Prostatitis and aspiration biopsy cytology of prostate. *Urology* 1988;32:263—8.
22. McClinton S., Miller I.D., Eremin O. Immunohistochemical characterization of the inflammatory cell infiltrate in benign and malignant prostate disease. *Br J Cancer* 1990;61:400—3.
23. Presti B., Veidner N. Granulomatous prostatitis and poorly differentiated prostate carcinoma: their distinction with the use of immunohistochemical methods. *Am J Clin Pathol* 1991;95:330—4.
24. Zhang W., Sesterhenn I.A., Connelly R.R. et al. Inflammatory infiltrate (prostatitis) in whole mounted radical prostatectomy specimens from black and white patients is not etiology for racial differences in prostate specific antigen. *J Urol* 2000;163:131—6.
25. Karakiewicz P.I., Benayoun S., Begin L.R. et al. Chronic inflammation is negatively associated with prostate cancer and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Int J Clin Pract* 2007;61(3):425—30.
26. Irani J., Goujon J.M., Ragni E. et al. High-grade inflammation in prostate cancer as a prognostic factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Pathologist Multi Center Study Group. Urology* 1999;54:467—72.
27. Nickel J.C., True L.D., Krieger J.N. et al. Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation. *BJU Int* 2001;87(9):797—805.

Онкологические результаты радикального хирургического лечения пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы

О.Б. Лоран, Е.И. Велиев, С.В. Котов

Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО, Москва

ONCOLOGICAL RESULTS OF RADICAL SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER

O.B. Loran, E.I. Veliyev, S.V. Kotov

Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

The authors consider and prove the efficiency of radical prostatectomy used in the treatment of patients with locally advanced prostate cancer as monotherapy and as a component of multimodality therapy.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, relapse-free survival